

공고특허96-006729

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl. 8
A61K 9/22(45) 공고일자 1996년05월23일
(11) 공고번호 96-006729
(24) 등록일자

(21) 출원번호	특1992-0011695	(65) 공개번호	특1994-0001871
(22) 출원일자	1992년07월01일	(43) 공개일자	1994년02월16일
(73) 특허권자	주식회사코오롱 하기주 서울특별시 중구 무교동 45번지		
(72) 발명자	이정삼 경상북도 구미시 공단동 212번지 백송제 대구광역시 달서구 송현동 798-326번지 류길수 부산광역시 동래구 복천동 30-6번지 12/3		
(74) 대리인	박사동		
심사관 : 이병권 (특허공보 제4473호)			

(54) 경구 점막성 정제의 제조방법

요약

내용 없음

정제서

[발명의 명칭]

경구 점막성 정제의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 구내 침투용 제형의 제조방법에 관한 것이다. 좀 더 상세히 설명하면 구강 점막의 흡수증진제로 혹은 구강 점막을 통한 약을 투여가 가능한 구강 점막에 대해 투과성을 가지는 정제의 제조방법에 관한 것이다.

현재까지 구강점막의 아프타성 염증치료 혹은 구강점막을 통하여 약물을 투여하기 위한 많은 방법들이 제안되어 왔으며, 그 이유로는 약물투여의 편리성 및 간에 의한 약물의 1차 대사 회피 등이 있다.

그러나 구강을 통하여 약물을 투여하기 위해서는 타액의 분비 및 구강의 운동에 의한 투여제형의 탈착을 방지하여 야만 하며, 이러한 문제를 해결하기 위하여 점막 투과성을 지닌 고분자를 이용한 제형의 개발이 꾸준히 시도되어 왔다. 이러한 경향을 고찰하여 보면 미국특허 제 4,059,686호에 나타난 바와 같이 폴리아크릴산이나 그 염과 같이 점착성을 지닌 의료용 고분자를 주 기재로 하고 결정성 셀룰로스, 락토스 혹은 솔비톨 등을 부형제로 첨가하거나, 일본 공개 특허 제130421/78호에 나타난 바와 같이 하이드록시 프록셀 셀룰로스와 폴리아크릴산 혹은 그 염을 사용하여 점착성 정제 혹은 이들을 기재로 한 연고제 등을 만드는 방법이 추가 되어왔다. 그러나 이들 고분자 기재와 약물을 단순혼합 타정할 경우 구강내에서의 초기약물방출속도가 상당히 빠르며, 또한 서방형의 정제를 만드는 것이 곤란하다는 것이 단점으로 지적된다.

본 발명은 이와 같은 단점을 해결하고 좀더 효능이 뛰어난 경구 점막 점착성 제형의 제조방법에 관한것이다.

본 발명은 우수한 경구점막 투과성을 보이면서 지속적으로 투과부위에 약물을 방출하는 점착성 정제의 제조방법에 관한 것이다.

좀 더 상세히 설명하면, 점착성을 가지는 의료용 고분자와 부형제 및 약리활성 성분을 용액내에서 분산혼합하여

이 용액을 적절한 조건에서 분무 건조법으로 마이크로 펠렛을 제조한 후, 이들 펠렛에 적절한 부형제를 첨가하여 정착성 정제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

의료용 고분자 중 점착성을 보이는 종류로는 현재까지 여러종류가 알려져 있으나, 이 중 적절한 종류로는 폴리아크릴산 또는 그 염, 말린산을 소량 포함하는 폴리마크릴산 코폴리머 (상중형으로 "카보폴"), 하이드록시 프로필 셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시 에틸 셀룰로스 및 그 염, 폴리말린산 및 그 염 등이 있으며, 그중에서도 폴리마크릴산 및 그 코폴리머와 하이드록시 프로필 셀룰로스가 본 발명의 목적에 가장 적합한 종류이다.

본 발명의 구성을 좀 더 상세히 설명하면 아래와 같다. 산도가 조정된 적정 농도의 폴리머 수용액을 만든 후 적정 비율의 약리활성 물질을 혼합하고 교반하여 균일한 분산 혼합액을 제조한다. 이때 수용액의 산도는 5~9가 적합하며, 바람직하기로는 6.5~7.5 사이의 산도가 가장 적합하다. 수용액 제조시 전체 폴리머의 농도는 중량으로 0.1~0.2%가 적합하다. 수용액의 제조에 이용되는 폴리머의 비율은 폴리마크릴산 또는 그 폴리머의 중량비가 0.5~0.9, 하이드록시 프로필 셀룰로스 혹은 다른 셀룰로스 에테르의 비가 0.1~0.5가 적합하며 가장 좋은 비율로는 폴리마크릴산 혹은 그 폴리머의 전체 폴리머에서의 중량비가 0.5~0.75사이일때다. 폴리머에 대한 약리활성 물질의 중량비는 전체 폴리머 중량의 0.001~0.005 사이가 좋으며, 가장 적합한 비는 0.002~0.004 사이이다.

이상의 조건에서 제조된 약물과 폴리머의 혼합액을 분무건조기를 이용하여 정제제조에 이용할 마이크로펠렛을 제조한다. 분무건조를 통한 마이크로 펠렛의 제조방법을 상세히 하면 다음과 같다. 분무 노즐의 직경은 0.1에서 1.0mm 사이가 좋으며, 그 중에서도 0.6에서 0.8mm 사이의 구경을 가진 노즐이 본 발명의 목적에 적합하다. 분무 공기압은 250~500NI(=Newton liter)이 적합하며 그 중에서도 350~400NI의 압력이 적절한 크기의 펠렛을 얻기에 가장 좋다. 분무건조시 사용되는 압축공기의 온도는 200~250℃가 적합하다. 이상의 조건에서 제조된 마이크로 펠렛을 이용, 일반 타정기를 이용하여 경구점착성 정제를 제조한다.

본 발명의 장점을 설명하면 다음과 같다. 본 발명에 의해 제조된 경구점착성 정제는 기존의 연고제 등에 비해 구강점막내의 머물러 있는 시간이 길고, 구강점막내에 부착하기가 적합하며, 기존의 점착성제2형에 비해 구강점막내에 대한 부착력이 뛰어나 떨어지지 않으면서 더욱 우수한 약물방출성을 나타낸다. 그 원인은 분무건조에 의해 제조된 마이크로 펠렛내의 약물분포에 있는 것으로 추정된다. 단순혼합 타정에 의한 점착성 정제의 경우 함유된 약물은 약물입자로 분포하여 약물의 방출은 점착성 제형이 타정에 의해 팽윤되면서 외면의 약물입자 대부분이 초기에 용해 방출된다.

그러나 본 발명의 방법에 따라 정제를 제조할 경우 각각의 약물분자는 폴리머 분자사이에 고르게 분포되고 타정에 의한 정제의 팽윤이 일어나면서 서서히 용해되어 부착부위에 방출된다.

구강내 치료제에 대하여 공식화된 용출시험방법은 나와 있지 않다. 따라서 본 발명에서는 겔상을 용해실험을 하고 있는데, 처음 0시간에서 8시간까지의 남은 양을 분석함으로써 겔을 통해 약물의 흡수가 일어났음을 알 수 있었다. 이 방법은 "잔류약물함량분석(Residual Drug Content Assay)" 라고 하며 미량의 약물함유 첨부제를 부착후 떼어 낸 다음 남은 약물량을 분석함으로써 정제내의 총약물량에서 이값을 빼서 그 차이가 흡수되었다고 보는 방법이다. 본 실험에서는 겔상에서 시간이 경과함에 따라 약물이 점막을 통해 흡수되고 있음을 알 수 있었다.

본 발명에 사용되는 약물(약리활성물질)로는 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 아세테이트이다.

다음의 실시예로서 본 발명을 상세히 설명한다.

(실시예 1)

카보폴 934 0.75%, 하이드록시 프로필 셀룰로스 0.25% w/w 수용액을 4L 제조한 후 교반하면서 트리암시놀론 아세토나이드를 0.1g 가하여 녹인 다음 충분히 혼합되도록 6시간 이상 교반하고, 이 혼합액을 0.7mm구경의 노즐을 통하여 분사하면서 분무건조를 하여 마이크로 펠렛을 제조하였다.

제조 조건으로 시간당 혼합액 380ml를 분사하였고 노즐의 공기압은 380NI로 하였다. 분사시 이용된 공기의 온도는 약 220℃로 유지하였다. 얻어진 마이크로 펠렛의 양은 약 50g이었고 평균직경은 약 5 μ m이었다.

(실시예 2)

실시예 1에서 제조한 마이크로 펠렛을 이용하여 두께 약 1.2mm, 무게 약 50mg, 직경이 약 6mm인 정제를 타정기로 제조하였다. 이렇게 제조한 정제의 특성은 다음과 같다.

평균 경도 점착력(g/㎠)

41±0.1 (60)

(실시예 3)

실시예 2에서 제조한 정제를 이용하여 37℃의 3% 한천 겔에서 약물방출 속도를 측정하였다. 방출된 약물의 양은 일정시간 경과 후 정제내의 잔류약물량을 액체크로마토그래피로 분석하였다. 그 결과는 다음과 같다.

40 0 1 2 3 4 (40)

40 0 1 2 3 4 (40)

카보플 300g, 하이드록시 프로필 셀룰로스 100g 및 트리암시놀론 아세토네드 1g을 혼합하여 두께 약 1.2mm, 무게 약 50mg, 직경이 약 6mm인 정제를 타정기로 제조하였다. 이렇게 제조한 정제의 특성은 다음과 같다.

평균 경도 점착력(g/㎠)

36±0.5 (60)

(비교 실시예 2)

비교실시예 1에서 제조한 정제를 이용하여 37℃의 한천 겔에서 약물방출 속도를 측정하였다. 방출된 약물의 양은 일정시간 경과 후 정제내의 잔류약물량을 액체크로마토그래피로 분석하였다. 그 결과는 다음과 같다.

40 0 1 2 3 4 (40)

40 0 1 2 3 4 (40)

(5) 청구의 범위청구항1

경구점착성 정제를 제조함에 있어서, 수용성 폴리머와 약리활성물질을 혼합한 수용액을 본우건조하여 마이크로 펄렛을 제조함을 특징으로 하는 경구점착성 정제의 제조방법.

청구항2

제1항에 있어서 수용성 폴리머가 폴리아크릴산, 폴리아크릴산 코폴리머, 하이드록시 프로필 셀룰로스, 하이드록시 프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시 에틸셀룰로스 또는 폴리아민산임을 특징으로 하는 경구점착성 정제의 제조 방법.

청구항3

제1항에 있어서 약리활성물질이 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토네드 또는 트리암시놀론 아세테이트임을 특징으로 하는 경구점착성 정제의 제조방법.

청구항4

제1항에 있어서 분무건조 조건이 분무노즐의 직경이 0.1~1.0mm이고 분무 공기압이 250~500N이고, 분무공기 온도가 200~250℃임을 특징으로 하는 경구점착성 점제의 제조방법.

청구항5

제1항에 있어서 수용성 폴리머와 약리합성물질물 혼합한 수용액이 폴리아크릴산 코폴리머 0.5~0.9중량%, 하이드록시 프로필 셀룰로스 0.1~0.5중량%, 트리암시논 아세토니드 0.001~0.005 중량%를 혼합한 수용액임을 특징으로 하는 경구 점착성 점제의 제조방법.

(45) Date of Publication May 23, 1996

(11) Publication Number 96-006729

(21) Filing Number	Patent 1992-0011695
(22) Date of Filing	July 01, 1992
(65) Laid-Open Publication No.	Patent 1994-0001871
(43) Date of Laid-Open Publication	February 16, 1994
(73) Owner of Patent Right	KOLON CO, LTD
(72) Inventors	Jung sang, Lee Sueng Je, Beak Kil Soo, Ryoo

[DESCRIPTION]**{Invention Title}**

Method of preparing oral mucoadhesive tablet

5

[Detailed Description of the Invention]

The present invention relates to a method of preparing a pharmaceutical preparation for oral cavity administration.

10 More particularly, the present invention relates to a method of preparing a tablet adhesive to the mucosa of the oral cavity, which can be used for treating local inflammation in the oral mucosa or allows drug administration via the oral mucosa.

15 To date, many methods have been suggested to treat aphthous stomatitis or administer medicaments through the oral mucosa because they provide convenient administration of medicaments and avoid the primary metabolism of medicaments by the liver.

20 However, to administer medicaments via the oral cavity, the desorption of dosage forms by saliva secretion and mouth movement should be prevented. In this regard, many attempts have been made to develop pharmaceutical formulations using polymers having mucoadhesive property. Methods of preparing
25 adhesive tablets or ointments have mainly been developed. For

example, U.S. Pat. No. 4,059,686 discloses a pharmaceutical preparation for oral cavity administration comprising a medical polymer having an adhesive property as a major base, such as polyacrylate or salts thereof, and an excipient, such as crystalline cellulose, lactose or sorbitol. Japanese Pat. Laid-open Publication No. 130421/78 employed hydroxypropyl cellulose and polyacrylate or salts thereof. However, when medicaments are tabletted with these polymeric bases by simple mixing, the resulting tablets have a very high initial drug release rate. Also, in this case, sustained release tablets are difficult to manufacture.

Thus, the present invention relates to a method of preparing an oral mucoadhesive pharmaceutical formulation which is capable of solving the above disadvantages and has improved efficacy.

The present invention relates to a method of preparing an adhesive tablet that has an excellent property of adhesion to the oral mucosa and allows the sustained release of a drug to an adhesion site.

In detail, the present invention relates to a method of preparing an adhesive tablet, comprising dispersing a medical polymer having an adhesive property, an excipient and a pharmaceutically active component in a solution, spray-drying the resulting solution under suitable conditions to provide micro pellets, adding a suitable excipient to the pellets and

tableting the pellets.

A large number of medical polymers are known to have an adhesive property. Among them, medical polymers useful in the present invention include polyacrylate or salts thereof, 5 polyacrylate copolymers containing a small amount of allylic acid (trade name: Carbopol), hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and salts thereof, and polyalginic acid and salts thereof. Most preferred are polyacrylate and copolymers thereof, and 10 hydroxypropyl cellulose.

The present invention will be described in more detail as follows. An aqueous solution of a polymer of a suitable concentration is prepared and adjusted to a suitable acidity. The polymer solution is mixed with a pharmaceutically active 15 substance in a suitable ratio and stirred to provide a homogenously dispersed mixture. The polymer solution preferably has an acidity of 5 to 9, and most preferably 6.5 to 7.5. A total polymer concentration in the polymer solution preferably ranges from of 0.1% to 0.2% by weight. The weight 20 ratio of polyacrylate or polymers thereof to total polymers ranges from 0.5 to 0.9. The weight ratio of hydroxypropyl cellulose or other cellulose esters to total polymers ranges from 0.1 to 0.5. Most preferably, the weight ratio of polyacrylate or polymers thereof to total polymers ranges from 25 0.5 to 0.75. Also, the weight ratio of the pharmaceutically

active substance to total polymers ranges from 0.001 to 0.005, and most preferably 0.002 to 0.004.

The mixture of a drug and a polymer is spray-dried using a spray-dryer to provide micro pellets. The conditions of the spray-drying for preparing micro pellets are in detail, as follows. A spray nozzle is preferably 0.1-1.0 mm in diameter. More preferably, a spray nozzle having a diameter of 0.5-0.8 mm is suitable to achieve the objects of the present invention. A spray air pressure is preferably 250-500 NI (Newton liter), and most preferably 350-400 NI, which is most suitable for producing pellets of a suitable size. The compressed air used for spray-drying is preferably at 200-250°C. Micro pellets prepared under these conditions are then subjected to tableting using a general tableting machine to provide oral mucoadhesive tablets.

The present invention has the following advantages. The oral mucoadhesive tablet prepared according to the present invention is suitable for application by adhesion to a local site of inflammation in the oral mucosa compared to conventional ointments. Also, the adhesive tablet of the present invention is superior in properties of adhesion to the oral mucosa and drug release to conventional adhesive type II formulations. These advantages are believed to be obtained from the distribution of a drug in micro pellets prepared by spray-drying. When adhesive tablets are manufactured by a

tableting process based on simple mixing, a drug is mainly distributed on the surface of the tablets in the form of particles, and, as the adhesive tablets swell due to saliva, the drug is mostly released at early stages.

5 However, when tablets are prepared according to the present method, drug molecules evenly distribute in spaces between polymer molecules. Also, as the tablets swell due to saliva, they are slowly dissolved and slowly release the drug molecules to an adhesion site.

10 Standard drug release tests for pharmaceutical preparations for oral cavity administration are not established. Thus, the present inventors introduced a gel-phase assay, where a gel absorbs a drug released from tablets, and the amount of the drug remaining in the tablets for an
15 initial period of six hours is measured. This method is called "Residual Drug Content Assay", which is based on adhering an oral strip containing a small amount of a drug to a gel for a predetermined period of time, measuring the remaining amount of the drug in the detached oral strip, and
20 calculating an absorbed amount of the drug by subtracting the remaining amount from an initial amount of the drug. This assay on a gel phase resulted in the finding that a drug released from the present adhesive tablets is absorbed by the mucous membrane with the passage of time.

25 Examples of drugs useful in the present invention include

triamcinolone, triamcinolone acetonide and triamcinolone acetate.

A better understanding of the present invention may be obtained through the following examples which are set forth to illustrate, but are not to be construed as the limits of the present invention.

EXAMPLE 1

An aqueous solution of 4 I. was prepared using 0.75% (w/w) of carbopol 934 and 0.25% (w/w) of hydroxypropyl cellulose, and supplemented with 0.1 g of triamcinolone acetonide. The aqueous solution was then stirred for over six hours to sufficiently mix the compounds. The mixture was spray-dried using a nozzle having a diameter of 0.7 mm, thus producing micro pellets.

In the spray-drying, the mixture was sprayed at a flow rate of 380 ml per hour, and the nozzle was set to have an air pressure of 380 NI. The air used in the spraying was maintained at about 220°C. About 50 g of micro pellets were obtained, and the micro pellets were about 5 µm in mean diameter.

EXAMPLE 2

The micro pellets prepared in Example 1 were tableted to have a thickness of about 1.2 mm, a weight of about 50 mg and a

diameter of about 6 mm. The tablets had the following properties.

Mean hardness	Adhesive property (g/cm ²)
4.1±0.4	650

5 EXAMPLE 3

The tablets prepared in Example 2 were evaluated for drug release in a 3% agarose gel at 37°C. The released amount of the drug was analyzed by measuring the residual drug content in the tablets after a predetermined period of time by liquid
10 chromatography. The results are as follows.

Time (hr)	0	1	2	3	4	6
Residual drug content (µg)	26	24	23	22	21	19

COMPARATIVE EXAMPLE 1

300 g of carbopol was mixed with 100 g of hydroxypropyl
15 cellulose and 1 g of triamcinolone acetonide. The mixture was formulated into tablets about 1.2 mm thick, about 50 mg in weight and about 6 mm in diameter. The tablets had the following properties.

Mean hardness	Adhesive property (g/cm ²)
3.6±0.5	620

20

COMPARATIVE EXAMPLE 2

The tablets prepared in Comparative Example 1 were evaluated for drug release in an agarose gel at 37°C. The release amount of the drug was analyzed by measuring the residual drug content in the tablets after a predetermined period of time by liquid chromatography. The results are as follows.

Time (hr)	0	1	2	3	4	6
Residual drug content (μg)	26	24	23	23	23	23

[CLAIMS]**[Claim 1]**

A method of preparing an oral mucoadhesive tablet, which
5 is based on spray-drying an aqueous solution prepared by mixing
a water-soluble polymer and a pharmaceutically active substance
to provide micro pellets.

[Claim 2]

10 The method of preparing the oral mucoadhesive tablet
according to claim 1, wherein the water-soluble polymer is
polyacrylate, a polyacrylate copolymer, hydroxypropyl
cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl
cellulose, or polyalginic acid.

15

[Claim 3]

The method of preparing the oral mucoadhesive tablet
according to claim 1, wherein the pharmaceutically active
substance is triamcinolone, triamcinolone acetonide or
20 triamcinolone acetate.

[Claim 4]

The method of preparing the oral mucoadhesive tablet
according to claim 1, wherein the spray-drying is carried out
25 using a spray nozzle 0.1-1.0 mm in diameter under air pressure

of 250-500 NI and air temperature of 200-250°C.

[Claim 5]

The method of preparing the oral mucoadhesive tablet
5 according to claim 1, wherein the aqueous solution, prepared by
mixing the water-soluble polymer and the pharmaceutically
active substance, is prepared by mixing 0.5-0.9 wt% of a
polyacrylate copolymer, 0.1-0.5 wt% of hydroxypropyl cellulose
and 0.001-0.005 wt% of triamcinolone acetonide.

10

[ABSTRACT]

Disclosed is a method of preparing an oral mucoadhesive pharmaceutical formulation.

5 The method solves disadvantages encountered in the prior art associated with tableting a drug and a polymeric base by simple mixing, including a high initial release rate of the drug in the mouth and difficulty in formulating sustained release tablets, and has improved efficacy. The method
10 includes dispersing a medical polymer having an adhesive property, an excipient and a pharmaceutically active component in a solution, spray-drying the resulting solution under suitable conditions to provide micro pellets, adding a suitable excipient to the pellets and tableting the pellets.

15 The oral mucoadhesive tablets prepared according to the present invention are suitable for application by adhesion to a local site of inflammation in the oral mucosa compared to conventional ointments. Also, since drug molecules in the tablets of the present invention evenly distribute in spaces
20 between polymer molecules, as the tablets swell due to saliva, the tablets slowly dissolve and slowly release the drug molecules to an adhesion site.